

Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Pilat, D

Tel. +49 89 2399-8668



**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003403

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43b/s.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit

Ja: Ansprüche 6
Nein: Ansprüche 1-5,7-14

Erfinderische Tätigkeit

Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 6

Gewerbliche Anwendbarkeit

Ja: Ansprüche: 1-11
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Pilat, D

Tel. +49 89 2399-8668



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☐ in schriftlicher Form
 - ☐ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003403

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43b/s.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit

Ja: Ansprüche 6
Nein: Ansprüche 1-5,7-14

Erfinderische Tätigkeit

Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 6

Gewerbliche Anwendbarkeit

Ja: Ansprüche: 1-11
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1 K. Theunissen et al.: "Long-term Umbilical cord blood cells are preserved after ex-vivo culture in stroma-free culture" published in Chapter 14 Cord blood of the Autologous Blood and Marrow Transplantation X: Proceedings of the Tenth International Symposium, edited By K. A. Dicke and A. Keating May 2001.
- D2: GUPTA PANKAJ ET AL: "Human LTC-IC can be maintained for at least 5 weeks in vitro when interleukin-3 and a single chemokine are combined with O-sulfated heparan sulfates: Requirement for optimal binding interactions of heparan sulfate with early-acting cytokines and matrix proteins" BLOOD, Bd. 95, Nr. 1, 1. Januar 2000 (2000-01-01), Seiten 147-155, XP002301975 ISSN: 0006-4971
- D3: GUPTA PANKAJ ET AL: "Structurally specific heparan sulfates support primitive human hematopoiesis by formation of a multimolecular stem cell niche" BLOOD, Bd. 92, Nr. 12, 15. Dezember 1998 (1998-12-15), Seiten 4641-4651, XP002301976 ISSN: 0006-4971
- D4: LEWIS IAN D ET AL: "Umbilical cord blood cells capable of engrafting in primary, secondary, and tertiary xenogeneic hosts are preserved after ex vivo culture in a noncontact system" BLOOD, Bd. 97, Nr. 11, 1. Juni 2001 (2001-06-01), Seiten 3441-3449, XP002301977 ISSN: 0006-4971

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

2. Neuheit (Artikel 33 (2) PCT)

- 2.1 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 11 und 12 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

D3 (Gupta et al.) offenbart, daß unterschiedliche Heparansulfatmoleküle, die aus zwei Zelllinien gewonnen werden, die primitive humane hämatopoietische Entwicklung unterschiedlich beeinflussen. Der Erhalt von Langzeitkultur induzierenden Zellen, welche Stammzellen enthalten müssen (LTC-IC), wird durch Zusatz von Proteoglykanen gefördert (siehe Zusammenfassung Z.6-17). Zum Beispiel besitzt Heparansulfat aus Rindernieren einen hohen Grad an 6-O-Sulfat auf dem ersten N-Acetyl-Glucosamine (siehe p.4642 Sp.1 Z.31-35). Die Verwendung eines solchen Heparansulfats (HS) fördert den Erhalt von LTC-IC. Es wird auch offenbart dass unterstützende HS größer und häufiger 6-O-sulfatiert sind als nicht-unterstützende HS (siehe p.4644 Sp.2. Z.1 und Z.43-47). Das Sulfatierungsmuster von HS und dessen Wirkung auf die Unterstützung vom Erhalt von LTC-IC wurde analysiert. Eine Kombination von Zytokinen mit N-sulfatierten, N-reacetylierten Heparinen, welche 2-und 6-O-Sulfate bewahren (O-sulfated Heparin) sowie unfractionierte HS gewonnen aus dem Überstand von unterstützenden Zellen erhalten LTC-IC gleichermassen (siehe p.4645 Sp.2 letzter Satz). Wie in der Anmeldung offenbart und aus dem Stand der Technik bekannt sind u.a. sulfated Iduronate, bis-sulfated Glucosamine, Glucuronate, sulfated N-Acetylglucosamine Bestandteile des HS (siehe p.5 Z. 25). Das im Anspruch 11 gekennzeichnete Kulturmedium ist deshalb im Lichte von D3 nicht neu.

Die, im Anspruch 12, gekennzeichnete Verwendung von HS zum Erhalt von regiomodifizierten Glycanen zur Expansion postembryonaler Stamm- und Progenitorzellen unterscheidet sich nicht von der, in D3 offenbarten, Verwendung des beschriebenen HS. Diese Verwendung muß deshalb auch zur Expansion der postembryonalen Stamm- und Progenitorzellen führen. Die Verwendung ist deshalb auch nicht neu.

- 2.2 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 11 und 12 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.
- 2.3 Anspruch 9 betrifft eine Zusammensetzung, welche therapeutisch verwendbar ist. Ein Erzeugnis wird aber nicht neu nur weil es durch ein neues Verfahren hergestellt

wurde. Ein Anspruch, der ein Erzeugnis durch ein Herstellungsverfahren kennzeichnet, ist als auf das Erzeugnis als solches gerichtet anzusehen. Stamm- und Progenitorzellen welche durch alternative Verfahren gewonnen wurden und eine therapeutische Verwendung erlauben sind neuheitschädlich (siehe z.B. D4 S.3447 Sp.1 Z.16-20). Diese Feststellung gilt auch für Anspruch 10.

- 2.4 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des Anspruchs 1-5 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

D4 (Lewis et al.) offenbart ex-vivo stroma- oder stroma-freie Kulturen zum Langzeiterhalt von transplantationsfähigen hämatopoietischen Zellen. SCID repopulating Zellen, welche auch Stammzellen enthalten müssen, haben ihr multilineales Differenzierungspotential und ihre Selbsterneuerungskapazität nicht verloren und werden u. a. auch in MV8 stroma-freiem Medium erhalten und vermehrt (siehe Zusammenfassung Spalte 1 letzte Zeile bis Spalte 2 Zeile 3 und Spalte 3 letzter Satz, p.3441 Spalte 2 Zeilen 14-17, p.3442 Spalte 1 letzter Absatz, Seite 3446 Spalte 2 letzter Absatz, Seite 3447 Spalte 1 Zeile 16-20 u. Zeile 26-28). Es wird unterstrichen dass das MV8 stroma-freies Medium N-desulfated O-sulfated Heparin enthält, welches in D3 gekennzeichnet ist (siehe auch D2 S.148 Sp.2. Z.7-8). Das Vermehrungsverfahren in diesem Dokument ist deshalb nicht zu unterscheiden vom Verfahren im Anspruch 1. D4 muß deshalb als neuheitschädlich angesehen werden.

Die spezifische Züchtung der Ausgangszellen in "stroma-noncontact", wie in D4 beschrieben, muß auch als eine Züchtung in einem stromfreien Medium angesehen werden. Diese "stroma-noncontact" Kulturen erlauben eine Expansion von 76 oder von 37 mal nach 14 Tagen (siehe Zusammenfassung letzter Satz S.3444 Sp.1 letzter Absatz, Tabelle 2). Die vermehrten Stammzellen können sich auch zu myeloischen und lymphatischen Zellen differenzieren (siehe D4 S.3446 Sp.2 letzte Zeile - S.3447 Sp.1 Z. 6). Der Anspruch 1 ist deshalb nicht neu.

Die in den abhängigen Ansprüchen 2-5 aufgeführten Merkmale sind Parameter die im Stand der Technik nicht gemessen worden sind. Da der Effekt identisch ist muß davon ausgegangen werden dass das beanspruchte Medium verwendet wurde. Die Ansprüche 2-5 sind deshalb nicht neu (siehe PCT Richtlinien 12.04).

- 2.5 D1 offenbart die langfristige Transplantation von Nabelschnurblutzellen nach Ex vivo Kultur in stromafreiem Medium (siehe Titel). Es wurde gezeigt, dass die Zugabe von O-sulfatiertem Heparin zu stromafreiem Medium den Erhalt/Vermehrung von LTC-ICs and NK-ICs bewirkt (siehe S.601 Z.2-4). Im Lichte dieser Information wurde ein künstliches stromafreies Medium wiederhergestellt, welches die Expansion von LTC-ICs und NK-ICs aus Nabelschnurblutzellen erlaubt (siehe S.601 2 Absatz). D1 zerstört deshalb die Neuheit der Ansprüche 1-5,7-14.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33 (3) PCT)

- 3.1 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 6-8 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Das Dokument D4 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 6 angesehen. Es offenbart ex-vivo stroma- oder stromafreie Kulturen zum Langzeiterhalt von transplantationsfähigen hämatopoietischen Zellen (siehe Punkt 2.4). Der Gegenstand des Anspruchs 6 unterscheidet sich daher von dem bekannten Verfahren dadurch, daß das Verfahren durch einen ML-IC Assay kontrolliert wird. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß die generierten Zellen auf Ihre Differenzierungsfähigkeit geprüft werden sollen.

Die in Anspruch 6 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT): Solche ML-IC-Assays sind Stand der Technik bekannt und für diese Zwecke auch verwendet worden.

Die gleiche Begründung gilt entsprechend für die abhängigen Ansprüche 7,8. Der Gegenstand der Ansprüche 6-8 beruht daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

- 3.2 Obwohl Ansprüche 13 und 14 unklar sind, hat mindestens das bekannte Verfahren in Anspruch 1 im Stand der Technik als Endziel die Herstellung von Stammzellen welche therapeutisch verwendbar sind. Die entsprechenden Stammzellen sind von Interesse weil sie zur Behandlung von z.B. Leukämien einsetzbar sind. Der

Gegenstand der Ansprüche 13 und 14 beruht deshalb nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

- 4.1 Die Ansprüche 12-14 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 12-14 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

5. Klarheit (Artikel 6 PCT)

Anspruch 13 ist unklar. Der Anspruch kennzeichnet ein Verfahren zur Herstellung eines Therapeutikums hängt aber von den Ansprüchen 1 bis 10 ab, die ein Verfahren zur Gewinnung und Expansion postembryonaler hämatopoietischer Stammzellen und eine Zusammensetzung betreffen. Es ist jetzt unklar was für ein Therapeutikums hergestellt werden soll. Es ist unklar welche Schritte dafür nötig sind. Anspruch 14 ist vom unklaren Anspruch abhängig. Dieselben Klarheitsmängel wie für Anspruch 13 treffen daher auf Anspruch 14 zu. Es ist noch dazu unklar ob das Verfahren, ein Verfahren zur Herstellung eines Therapeutikums ist, welches zur Behandlung von Krankheiten geeignet ist, oder ob es ein Verfahren, zur Herstellung des Therapeutikums und der weiteren Behandlung von Krankheiten ist.